


FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI 2021

INTRO: Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Systemische behandelingen bij invasieve borstkanker: algemene principes voor niet-kanker specialisten

Dankwoord aan experts 

GOED OM TE WETEN

Warfarine (Marevan®) terug beschikbaar, maar momenteel zonder terugbetaling


COVID-19: over de werkzaamheid en veiligheid van twee COVID-19 vaccins, na publicaties in NEJM en The Lancet (met update 21/12/20)

COVID-19: de vaccins: hoopvolle en bemoedigende berichten, maar nood aan onafhankelijke wetenschappelijke reflectie

COVID-19: hydroxychloroquine bleek opnieuw niet werkzaam als post-exposure profylaxe in een gerandomiseerde studie

COVID-19: over ivermectine, vitamine D en remdesivir: bewezen nut? (update 22/12: NICE-guideline over vitamine D en COVID-19)

COVID-19: de Solidarity-studie over remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir en interferon beta-1a

Het KCE publiceert een richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk 

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Wegwijs in het Repertorium 

RECENTE INFORMATIE: december 2020: zirkoniumcyclosilicaat, Mentha x piperita olie + Carum carvi olie, allergeen van bijengif, allergeen van wespengif, triëntine, acipimox, interferon alfa-2b, selenium, zink, communicaties van het FAGG

Nieuwigheden in de eerste lijn

- zirkoniumcyclosilicaat (Lokelma®▼)
- Mentha x piperita olie + Carum carvi olie (Carmenthin®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- allergeen van bijengif (Alutard SQ® Bee), allergeen van wespengif (Alutard SQ® Wasp)
- triëntine (Cuprior®)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- acipimox (Olbetam®)
- interferon alfa-2b (IntronA®)
- Selenium (Selenium Aguettant®), zink (Zinc Aguettant®)

Andere wijzigingen

- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijvende gevallen en medische noodprogramma's

Deze maand in de Folia

De behandeling van borstkanker is de laatste jaren sterk geëvolueerd. In een gedetailleerd artikel bespreken we de belangrijkste geneesmiddelen die gebruikt worden in functie van de verschillende subtypes van borstkanker.

We beschrijven kort welke biomerkers (receptoren) kenmerkend zijn voor deze subtypes, en geven daarna een overzicht van de behandelingen die toegepast worden bij borstkanker in een vroeg stadium en bij geavanceerde borstkanker. De behandeling kan bestaan uit heelkunde en/of radiotherapie, maar omvat ook antihormonale geneesmiddelen, chemotherapie, geneesmiddelen gericht op bepaalde receptoren of andere eiwitten, immuuntherapie... Deze behandelingen en de mogelijke combinatie ervan hebben de prognose van deze veel voorkomende ziekte sterk verbeterd.

In verschillende artikels bespreken we de plaats van een aantal geneesmiddelen in de behandeling van COVID-19, op basis van recente publicaties of conclusies van gezondheidsinstanties. Er werden vaccins ontwikkeld die werkzaam zijn tegen COVID-19 en begin 2021 beschikbaar zullen zijn. Hoewel er nog vragen onbeantwoord blijven, is dit een cruciale stap in de strijd tegen het virus.

Systemische behandelingen bij invasieve borstkanker: algemene principes voor niet-kanker specialisten

De behandeling van borstkanker, waarvan er meerdere varianten van zijn, is de laatste jaren sterk geëvolueerd. In dit artikel wordt een kort overzicht gegeven van de medicamenteuze behandelingsstrategieën bij invasieve borstkanker, dit in functie van de verschillende gekende subtypes. Er wordt niet ingegaan op de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van de geneesmiddelen.

Subtypes borstkanker en principes rond systemische behandeling

De receptorstatus

De prognose en de keuze van de therapie bij borstkanker worden voornamelijk bepaald door het stadium van de kanker, de differentiatiegraad van de tumor en de receptorstatus. De volgende biomerkers worden routinematig getest:

- De oestrogeenreceptor (ER)
- De progesteronreceptor (PR)
- De receptor HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, ook HER2/neu of ERBB2)

Daarnaast kunnen andere biomerkers de keuze van de therapie beïnvloeden. Wanneer immuuntherapie wordt overwogen, bepaalt men de expressie van PD-L1 (*Programmed cell Death 1-Ligand*). Mutatie-analyses kunnen uitgevoerd worden om bijvoorbeeld de BRCA-status te bepalen (zie verder).

Het percentage tumorcellen dat ER, PR en HER2 tot expressie brengt varieert. Gewoonlijk wordt op basis van een afkappunt een onderscheid gemaakt tussen hormoonreceptor-positieve (HR+) of HR-negatieve (HR-) borsttumoren. Wanneer bij het immunohistochemisch onderzoek meer dan 1% van de tumorcellen positief kleurt voor de aanwezigheid van ER of PR, spreekt men van een hormoongevoelige of HR+ tumor. Deze tumor is dus ER-positief (ER+) of PR-positief (PR+) of beide (ER+ én PR+). De bepaling van de status van HER2 is complexer, maar ook hier maakt men uiteindelijk een onderscheid tussen HER2-positieve (HER2+) en HER2-negatieve (HER2-) tumoren.

Subtypes borstkanker op basis van receptorstatus

De meest voorkomende vormen (± 70%) van borstkanker zijn de **HR+/HER2- tumoren**. HER2+ borsttumoren die al dan niet hormoongevoelig zijn (**HR+/HER2+** of **HR-/HER2+**), komen in ±15-20% van de patiënten met borstkanker voor. Tumoren die ER-negatief (ER-), PR-negatief (PR-) en HER2-negatief (HER2-) zijn, noemt men "**triple negatieve**" borsttumoren. Triple negatieve borsttumoren komen in ±15% van alle borstkankertypes voor en hebben over het algemeen een hogere mortaliteit.

Cellulaire heterogeniteit binnenin de tumor is echter mogelijk en de receptorstatus kan met de tijd veranderen; zo kan een HR+ tumor HR- metastasen ontwikkelen. Het nemen van een nieuwe biopsie met een herevaluatie van de receptorstatus kan nodig zijn bij herval van borstkanker.

Behandelprincipes

Op basis van de biologie van de tumor en andere hier niet besproken factoren (bv. biologische leeftijd) krijgt de patiënt in samenspraak met de behandelende artsen een geïndividualiseerde behandeling die kan bestaan uit een **locoregionale behandeling** (heelkunde en/of radiotherapie) en **systemische therapie**. Afhankelijk van het stadium van de kanker kan de opzet van de behandeling **curatief** of **palliatief** zijn. De systemische therapie bestaat bij HR+ tumoren minstens uit een antihormonale therapie. HER2+ tumoren behandelt men met HER2-gerichte geneesmiddelen en gewoonlijk ook met chemotherapie. Een patiënt met een HR+/HER2+ tumor kan dus behandeld worden met antihormonale therapie, chemotherapie en HER2-gerichte geneesmiddelen. Triple negatieve borsttumoren behandelt men gewoonlijk alleen met chemotherapie gezien de afwezigheid van hormoonreceptoren en HER2. Voor bepaalde gevallen van geavanceerde borstkanker staan tegenwoordig ook geneesmiddelen ter beschikking met een ander aangrijpingspunt dan de hormoonreceptoren en HER2 (bv. CDK4/6-inhibitoren, PARP-inhibitoren en immuuntherapie).

De richtlijnen vatten de verschillende mogelijke behandelingen samen in behandelingsalgoritmen en gezien het verschil in aanpak wordt hierbij een onderscheid gemaakt tussen **borstkanker in een vroeg stadium** (stadium I en II) en **geavanceerde borstkanker** (lokaal geavanceerde borstkanker en gemetastaseerde borstkanker). Zonder volledig te willen zijn, worden een aantal behandelprincipes in de beide settings verder apart besproken.

Borstkanker in een vroeg stadium

De primaire behandeling van borstkanker in een vroeg stadium bestaat uit heelkunde al dan niet met radiotherapie. Preoperatief (neo-adjuvant) en postoperatief (adjuvant) kan men chemotherapie geven en afhankelijk van de receptorstatus voegt men daar een antihormonale behandeling en HER2-gerichte geneesmiddelen aan toe. In de adjuvante setting (d.w.z. postoperatief) geeft men ter preventie van herval HER2-gerichte geneesmiddelen gewoonlijk gedurende 1 jaar en een antihormonale behandeling gedurende 5-10 jaar.

Neo-adjuvante chemotherapie heeft als doel de tumor te verkleinen en de werkzaamheid van de gebruikte geneesmiddelen te testen. In geval van geen respons of onvoldoende respons, kan men een ander schema proberen in de neo-adjuvante en/of adjuvante setting.

Adjuvante chemotherapie vermindert in het algemeen het risico op herval en verbetert de overleving. In de adjuvante setting tracht men eventuele micrometastasen te elimineren. De absolute winst van adjuvante chemotherapie is echter gering bij patiënten met een laag **hervalrisico**. Een goede selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij chemotherapie is belangrijk vanwege de gekende ongewenste effecten van chemotherapie op korte en lange termijn. Het al dan niet geven van adjuvante chemotherapie hangt vooral af van een goede inschatting van het hervalrisico. Patiënten worden onderverdeeld in een laag of een hoog risico. Bij deze **risicobepaling** houdt men rekening met tumorkenmerken zoals de differentiatiegraad, het aantal pathologische lymfeklieren en de proliferatie-index Ki67 (zie meer info). Aanvullend zijn er voor een deel van de patiënten met HR+/HER2- borstkanker tegenwoordig commerciële genexpressietesten (bv. *Mammaprint*[®], *Oncotype DX*[®]) beschikbaar.

Geavanceerde borstkanker

Bij geavanceerde kanker maakt men een onderscheid tussen lokaal geavanceerde en gemetastaseerde kanker.

Bij lokaal geavanceerde borstkanker wordt eerst een systemische behandeling aanbevolen met als doel de tumor te verkleinen. De respons hierop (zo nodig gevolgd door radiotherapie) bepaalt of de tumor al dan niet operabel wordt, wat de verdere aanpak zal bepalen. De behandeling kan nog curatief zijn bij een operabele tumor. Bij een inoperabele lokaal geavanceerde borstkanker en bij gemetastaseerde borstkanker (ter vereenvoudiging verwijst de term “geavanceerde kanker” verder in de tekst naar deze twee situaties) gaat het om een palliatieve behandeling. Borstkanker met slechts enkele metastasen (oligometastasen) kan echter soms nog curatief behandeld worden. Het doel van een palliatieve behandeling is een verbetering van de levenskwaliteit te bekomen en/of om levensverlengend te werken.

Bij geavanceerde HR+/HER2- borstkanker bestaat er meestal een voorkeur voor antihormonale behandeling boven chemotherapie als initiële behandeling. Chemotherapie gebruikt men bijvoorbeeld bij snelle progressie van de ziekte.

Bij geavanceerde HER2+ borstkanker die al dan niet hormoongevoelig is, bestaat de initiële behandeling uit chemotherapie met HER2-gerichte geneesmiddelen. Voor deze patiënten volgt een onderhoudsbehandeling bestaande uit HER2-gerichte geneesmiddelen en bij een HR+/HER2+ tumor ook een antihormonale behandeling. Deze behandeling vormt de initiële behandeling bij bepaalde patiënten die bijvoorbeeld niet geschikt geacht worden voor chemotherapie.

Bij ziekteprogressie schakelt men afhankelijk van het borstkankersubtype over naar een andere behandeling. Vaak worden meerdere opeenvolgende “lijnen” antihormonale behandeling en meerdere “lijnen” chemotherapie gegeven.

Een antihormonale behandeling bij geavanceerde HR+/HER2- borstkanker kan gecombineerd worden met een targeted behandeling zoals de CDK4/6-inhibitoren, een mTOR inhibitor of in geval van een

PIK3CA mutatie een PI3K-inhibitor (zie verder). PARP-inhibitoren bij bepaalde vormen van geavanceerde borstkanker en immuuntherapie bij geavanceerde triple negatieve borstkanker komen verder in de tekst aan bod.

Geneesmiddelen gebruikt bij borstkanker

De systemische behandeling voor invasieve borstkanker kan bestaan uit een antihormonale behandeling, HER2-gerichte geneesmiddelen en chemotherapie. De laatste jaren zijn de behandelingsopties uitgebreid met de CDK4/6-inhibitoren, immuuntherapie en PARP-inhibitoren. Verder in het artikel worden de gebruikte geneesmiddelen kort besproken. Alleen geneesmiddelen die op dit ogenblik (situatie 20/11/2020) vergund zijn door het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA en die in België beschikbaar zijn, worden vermeld. Merknamen worden enkel toegevoegd voor orale geneesmiddelen.

Antihormonale geneesmiddelen

Bij HR+ borstkanker in een vroeg stadium gebruikt men als antihormonale behandeling de selectieve oestrogeenreceptormodulator **tamoxifen** (Nolvadex® en generieken) of de aromatase-inhibitoren **anastrozol** (Arimidex® en generieken), **exemestan** (Aromasin® en generieken) of **letrozol** (Femara® en generieken). Tamoxifen en de aromatase-inhibitoren worden oraal ingenomen. De keuze tussen beide hangt af van de menopauzale status (zie meer info), hun bijwerkingsprofiel en het hervalrisico. Wanneer aromatase-inhibitoren gebruikt worden bij pre- of perimenopauzale vrouwen, geeft men bijkomend een LHRH-agonist (bv. gosereline) voor ovariële suppressie. Bij postmenopauzale vrouwen kunnen tamoxifen en een aromatase-inhibitor ook sequentieel gegeven worden.

Bij geavanceerde HR+ borstkanker heeft een antihormonale behandeling als initiële behandeling de voorkeur. Voorafgaand is ovariële suppressie/ablatie altijd (ook met tamoxifen) geïndiceerd voor pre- en perimenopauzale vrouwen. De keuze tussen verschillende antihormonale behandelingen met of zonder een *targeted* behandeling is afhankelijk van een al dan niet eerder ontvangen antihormonale behandeling. Soms gebruikt men in deze setting de zuivere ER-antagonist **fulvestrant**.

Chemotherapie

(Neo-)adjuvante chemotherapie voor borstkanker bestaat vaak uit een sequentie van een **anthracycline**-bevattende chemotherapie (bv. doxorubicine, epirubicine) gevolgd door een **taxaan** (bv. docetaxel, paclitaxel). Rekening houdende met anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit, zijn er ook diverse schema's zonder anthracyclines beschikbaar.

Bij geavanceerde borstkanker worden veel schema's voorgesteld afhankelijk van een eerdere behandeling met anthracyclines of taxanen en de "lijn" van behandeling.

HER2-gerichte geneesmiddelen

HER2+ tumoren hebben een agressief fenotype. De bepaling van HER2 en de ontwikkeling van **trastuzumab**, het eerste HER2-gerichte geneesmiddel, hebben gezorgd voor een belangrijke verandering in de behandeling van borstkanker. De verschillende HER2-gerichte geneesmiddelen horen bij de *targeted* therapieën binnen de groep monoklonale antilichamen of orale proteïnekinase-inhibitoren. Op een aantal uitzonderingen na worden deze middelen gebruikt bij zowel borstkanker in een vroeg stadium (neo-adjuvant of adjuvant) als bij geavanceerde borstkanker.

CDK4/6-inhibitoren

Cycline-afhankelijke kinasen (Cyclin Dependent Kinase, CDK) zijn betrokken bij de regulering van de celcyclus. Deze regulering kan verstoord zijn in tumorcellen.

De orale CDK4/6-inhibitoren **abemaciclib** (Verzenios®) **palbociclib** (Ibrance®) en **ribociclib** (Kisqali®) remmen de celproliferatie via de inhibitie van CDK 4 en CDK 6. De CDK4/6-inhibitoren horen bij de *targeted* therapieën, binnen de groep van de proteïnekinase-inhibitoren. Deze middelen zijn in combinatie met een aromatase inhibitor of fulvestrant geregistreerd voor geavanceerde HR+/HER2-borstkanker.

Immuuntherapie

Atezolizumab is een immuuncheckpoint-inhibitor met als *target* PD-L1 (*Programmed cell Death 1-Ligand*) op tumorcellen en/of tumorinfiltrerende immuuncellen. Binding van PD-L1 aan PD-1-receptoren remt de cytotoxische T-celactiviteit, de proliferatie van T-cellen en de productie van cytokines. PD-L1-inhibitoren heffen deze negatieve regulatie van T-celactivatie op. Meer informatie over deze vorm van immuuntherapie kan teruggevonden worden in de Folia van juli 2019.

Atezolizumab is in combinatie met chemotherapie (albumine-gebonden paclitaxel) geregistreerd voor geavanceerde triple negatieve borstkanker. Eén van de voorwaarden om in aanmerking te komen voor deze behandeling is de expressie van PD-L1 in $\geq 1\%$ van de tumorcellen (men spreekt dan van een PD-L1-positieve tumor). Deze behandeling is momenteel (situatie 20/11/2020) alleen beschikbaar via een medisch noodprogramma.

PARP-inhibitoren

PARP-inhibitoren zijn proteïnekinase-inhibitoren die zich in tumorcellen richten op een natuurlijk DNA-herstelmechanisme. Wanneer ze worden overwogen, test men voor de aanwezigheid van BRCA 1/2-mutaties.

De orale PARP-inhibitoren **olaparib** (Lynparza®) en **talazoparib** (Talzenna®) zijn geregistreerd als monotherapie voor patiënten met BRCA 1/2-kiembaanmutaties en geavanceerde HER2- borstkanker die eerder behandeld werden met chemotherapie of hiervoor niet in aanmerking kwamen.

Kiembaanmutaties kunnen erfelijk overdraagbaar zijn en onderscheiden zich van somatische mutaties die dat niet zijn. Olaparib en talazoparib worden voor de indicatie borstkanker momenteel (situatie 20/11/2020) niet terugbetaald.

Andere systemische behandelingen

Ook bevacizumab, everolimus, en apelisib worden soms bij borstkanker gebruikt.

Conclusie

Bij de keuze van de systemische behandelingen voor borstkanker zijn de expressie van hormoonreceptoren en de HER2-status bepalend. De mogelijke systemische behandelingen bestaan uit chemotherapie, antihormonale behandeling en HER2-gerichte geneesmiddelen. De behandelingsopties zijn de laatste jaren uitgebreid met nieuwe *targeted* behandelingen: nieuwe HER2-gerichte geneesmiddelen, CDK4/6-inhibitoren, PARP-inhibitoren en PI3K-inhibitoren. Immuuntherapie heeft ook zijn intrede gedaan bij de behandeling van borstkanker.

Bronnen

<https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer>

Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de vermelde geneesmiddelen

Dankwoord aan experts

De Folia worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De hoofdredacteurs worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad en tal van anderen. Bij de voorbereiding van de artikels worden deze regelmatig nagelezen door experts. Dank aan hen en aan alle medewerkers van de redactie.

Wij danken in het bijzonder volgende experts die in 2020 hun commentaren zonden: O Aerts, K Allegaert, K Benhalima, A Boschi, AC Cheron, T De Backer, F De Baets, J De Hoon, I De Schutter, M Decramer, JM Dogne, P Durez, J Flamaing, J Hamdani, T Hillary, S Kerre, B Keymeulen, S Kiridis, J Lambert, C Lescrainier, N Maenhaut, F Nobels, W Peetermans, C Pilette, M Ponchon, K Roelens, D Tennstedt, G Top, P Van Damme, S van Wessel, N Van Wilder, J Verhaegen, V Verlinden, H Verstraelen, R Westhovens, D Yuksel.

We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen. We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.

De hoofdredacteurs Prof. dr. T Christiaens, Prof. dr. JM Maloteaux

Goed om te weten

Warfarine (Marevan®) terug beschikbaar, maar momenteel zonder terugbetaling

Op 18 december 2020 besliste het FAGG dat de grote verpakking (60 tabletten) van Marevan® 5 mg terug in de handel mag worden gebracht (zie [website FAGG](#)). Het FAGG kan nu garanderen dat het geneesmiddel voldoet aan de vereiste voorwaarden van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. De aanvraag voor terugbetaling is echter nog lopende, wat wil zeggen dat er momenteel geen terugbetaling is voor de nieuwe verpakkingsgrootte. Verwacht wordt dat het nog meerdere weken kan duren vooraleer de terugbetaling goedgekeurd wordt. Op 21 december werd de publieksprijs zonder terugbetaling goedgekeurd door de FOD Economie, zodat deze verpakking, ook zonder terugbetaling, op de markt kan worden gebracht. Het geneesmiddel kan dus opnieuw afgeleverd worden in de apotheek. De verpakking van 25 tabletten verdwijnt definitief van de markt.

Goed om te weten

COVID-19: over de werkzaamheid en veiligheid van twee COVID-19 vaccins, na publicaties in NEJM en The Lancet (met update 21/12/20)

Update 21/12/20: het EMA heeft op 21/12/20 een gunstig advies gegeven voor een “voorwaardelijke vergunning” (conditional marketing authorisation) van het BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccin (Comirnaty®, BioNTech/Pfizer). Voor details over dit gunstig advies, zie website EMA. De Europese Commissie heeft de “voorwaardelijke vergunning” op 21/12/20 toegekend (zie website FAGG). Voor de SKP van Comirnaty®, klik hier.

Voor twee COVID-19 vaccins zijn de interim-resultaten gepubliceerd van grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde studies met klinische eindpunten (fase 2/3-studies).

- De eerste studie, in *New England Journal of Medicine*¹ (10/12/20, met editoriaal²), gaat over het **BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccin** (BioNTech/Pfizer).
- De tweede studie, in *The Lancet*³ (08/12/20, met editoriaal⁴), gaat over het **ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) COVID-19 vaccin** (Oxford/AstraZeneca).

Hierna volgen enkele details over de publicaties in NEJM en The Lancet, gevolgd door een korte bespreking van de editoriaalen bij de studies.

NEJM over het BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccin

- **Geïnccludeerde personen:** personen ouder dan 16 jaar, waarvan 42% > 55 jaar (4% ≥ 75 jaar); bij 21% was er minstens één co-morbiditeit. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van COVID-19 of met immunestoornissen of behandeld met immunosuppressiva waren uitgesloten.
- **Vaccinatieschema:** 2 doses met een interval van 21 dagen, intramusculair.
- De studie was geblindeerd voor de studiepersonen en voor dezen die de evaluaties uitvoerden. De personen die het vaccin toedienden, waren niet geblindeerd.
- **Werkzaamheid** (analyse na optreden van de eerste 170 COVID-19 gevallen)
 - De **bescherming tegen symptomatische, PCR-bevestigde COVID-19 minstens 7 dagen na de tweede vaccindosis (primair eindpunt)** bedroeg 95% [95%-BI van 90,3 tot 97,6]. Er waren 8 COVID-19 gevallen/18.198 personen in de COVID-19-vaccingroep versus 162 gevallen/18.325 personen in de placebogroep. Dit resultaat heeft betrekking op de personen zonder bewijs van eerdere of bestaande SARS-CoV2-infectie op het ogenblik van vaccinatie. De beschermingsgraad was gelijkaardig wanneer de personen met bewijs van eerdere of bestaande SARS-CoV2-infectie op het ogenblik van vaccinatie werden meegerekend (eveneens een primair eindpunt): bescherming van 94,6% (9 COVID-19 gevallen/19.965 personen in de COVID-19-vaccingroep versus 169 gevallen /20.172 personen in de placebogroep).
 - **Subanalyse** in functie van leeftijd, aanwezigheid van co-morbiditeit of obesitas wijst erop dat de beschermingsgraad in deze subgroepen vergelijkbaar is met de bescherming die werd gezien in de totale studiepopulatie. De studie heeft evenwel **onvoldoende power** om hierover zekerheid te geven.
 - Het aantal gevallen van **ernstige COVID-19** was te klein om een uitspraak te doen over bescherming tegen ernstige COVID-19.
 - De resultaten suggereren enige bescherming na de 1^{ste} dosis, maar ook hier kan geen conclusie worden getrokken.
- **Veiligheid** (over een mediane follow-up van 2 maanden na de 2^{de} dosis; primair eindpunt)
 - **Lokale reacties** traden frequenter op bij de 16-55-jarigen, waren even frequent na de 1^{ste} als na de 2^{de} dosis, en verdwenen meestal binnen de 2 dagen. **Pijn ter hoogte van de injectieplaats** (hoofdzakelijk mild tot matig) was meest frequent: 66 à 88% (8 à 14% in de placebogroep). **Roodheid en zwelling** werden zelden gemeld.
 - **Systemische reacties (vermoeidheid, hoofdpijn, koorts)** traden frequenter op bij de 16-55-jarigen, waren frequenter na de 2^{de} dan na de 1^{ste} dosis, traden binnen de 2 dagen na de vaccinatie op, en

verdwenen snel erna. Incidenties na de 2^{de} dosis: vermoeidheid: 51% bij de > 55-jarigen en 59% bij de 16-55-jarigen (versus 17% resp. 23% in de placebogroep); hoofdpijn: 39% bij de > 55-jarigen en 52% bij de 16-55-jarigen (versus 14% resp. 24% in de placebogroep); koorts (orale temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$): 11% bij de > 55-jarigen en 16% bij de 16-55-jarigen (versus 0% resp. 1% in de placebogroep). Hoofdpijn en vermoeidheid na de 2^{de} dosis werd bij 4% resp. 2% als ernstig beschouwd. **Lymfadenopathie** was zeldzaam: 0,3% (versus < 0,1% in de placebogroep).

- **Noot:** in het Verenigd Koninkrijk waar dit vaccin reeds wordt toegediend, waren er twee meldingen van ernstige **allergische reacties**; de personen hadden antecedenten van ernstige allergische reacties waarvoor ze een auto-injector met adrenaline bij zich hadden. Deze gevallen worden verder onderzocht [zie BMJ, 10 december 2020]. Een FDA-document waarnaar wordt verwezen, vermeldt dat in de studie iets meer personen in de COVID-19 vaccin groep een “overgevoeligheidsreactie” (zonder verdere details) rapporteerden dan in de placebogroep, maar de incidentie blijft vrij laag (0,63% versus 0,51% in de placebogroep).

The Lancet over het ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) COVID-19 vaccin

Het gaat hier om een complexe analyse, met pooling van resultaten van 4 studies (voor werkzaamheid gegevens uit 2 van de 4 studies). Door problemen bij het kwantificatieproces van het actief bestanddeel werd in één van de studies (UK002) bij een deel van de studiepersonen ongewild afgeweken van het vaccinatieschema: ze kregen als eerste dosis de helft van de standaarddosis, en vervolgens de standaarddosis (het gaat om 1.376 patiënten (allen jonger dan 55 jaar) op een totaal van 5.807 patiënten die in deze analyse het COVID-19 vaccin kregen).

- **Geïncludeerde personen:** seronegatieve personen ouder dan 18 jaar, waarvan 12% ouder dan 55 jaar (< 4% ouder dan 70 jaar).
- **Vaccinatieschema:** 2 doses met een interval van 28 dagen, intramusculair (door aanpassingen in het protocol ontvingen de deelnemers bij wie oorspronkelijk één enkele vaccindosis was gepland, de tweede dosis pas na meer dan 4 weken).
- De studie was geblindeerd voor de studiepersonen. De personen die het vaccin toedienden, waren niet geblindeerd.
- **Werkzaamheid** (follow-up van ongeveer 4 maanden)
 - De **bescherming tegen symptomatische, PCR-bevestigde COVID-19 minstens 14 dagen na de tweede vaccindosis (primair eindpunt)** bedroeg 70,4% [95%-BI van 54,8 tot 80,6]. Er waren 30 COVID-19 gevallen op 5.807 personen in de COVID-19-vaccingroep versus 101 gevallen op 5.829 personen in de controlegroep (een placebovaccin of een geconjugeerd MenACWY-vaccin).
 - De beschermingsgraad was merkbaar lager in de cohort die de twee standaarddoses had gekregen, dan in de cohort die als eerste dosis een halve standaarddosis en vervolgens de standaarddosis had gekregen: 62,1% [95%-BI van 41,0 tot 75,7] versus 90,0% [95%-BI van 67,4 tot 97,0]. Dit verschil kan op dit ogenblik niet worden verklaard.
 - Analyse van de gegevens op 21 dagen na de 1^{ste} standaarddosis suggereert dat de 1^e dosis al enige bescherming induceert, maar conclusies zijn niet mogelijk.
 - De studie laat op dit ogenblik geen uitspraak toe over werkzaamheid bij subgroepen zoals personen ouder dan 55 jaar en patiënten met co-morbiditeit, noch over de bescherming tegen ernstige COVID-19.
- **Veiligheid (over een mediane follow-up van 3,4 maanden na de 2de dosis)**
 - Ernstige ongewenste events werden geëvalueerd en kwamen met dezelfde frequentie voor in de COVID-19 vaccingroep (bij 79 op in totaal 12.021 personen) als in de placebogroep (bij 89 personen op in totaal 11.724 personen). Bij één deelnemer werd *myelitis transversa* vastgesteld 14 dagen na de 2^{de} dosis van het COVID-19 vaccin; een causaal verband wordt mogelijk geacht.

De editoriaalen bij de studies zijn lovend, maar wijzen tegelijkertijd op de nog onbeantwoorde vragen

De auteurs van beide editoriaalen^{2,4} zijn bijzonder optimistisch over de resultaten van beide COVID-19 vaccinstudies. Zij prijzen de internationale samenwerkingen, op alle niveaus, die geleid hebben tot deze ongezien snelle vaccinontwikkeling. Zij wijzen ook op een aantal **belangrijke vragen die nog moeten**

beantwoord worden.

- Zullen zeer zeldzame, onverwachte ongewenste effecten gezien worden wanneer de vaccins gebruikt worden op een nog veel grotere schaal?
- Zullen ongewenste effecten optreden bij langduriger follow-up?
- Hoe lang houdt de bescherming aan?
- Beschermen de vaccins tegen ernstige COVID-19?
- Voorkomen de vaccins asymptomatische ziekte en zullen ze transmissie afremmen of voorkomen?
- Wat kan van de vaccins verwacht worden bij personen die in deze studies niet zijn ingesloten, zoals kinderen, zwangere vrouwen, personen met immuundeficiëntie, en bij personen die om eender welke reden hun tweede dosis niet ontvangen? Ook de werkzaamheid bij 70-plussers en patiënten met comorbiditeit moet verder worden onderzocht.

Het produceren en aanleveren van de COVID-19 vaccins op deze grote schaal en, voor het BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccin, de bewaring op – 70° C, blijven grote logistieke uitdagingen. Voor het ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) COVID-19 vaccin zijn de gegevens bij personen ouder dan 55 jaar nog zeer schaars, en wordt nu onderzocht of de ongeplande toediening van een halve standaarddosis gevolgd door een volledige standaarddosis inderdaad het optimale schema is.

Noten:

- Er is bij het EMA op dit ogenblik nog voor een tweede COVID-19 vaccin een aanvraag tot “voorwaardelijke vergunning” (*conditional marketing authorisation*) lopende: het vaccin mRNA1273 van Moderna Biotech Spain (zie website EMA (1/12/20) en website EMA (17/12/20)). Voor dit vaccin zijn nog geen resultaten van fase 2/3-studies gepubliceerd (situatie op 18/12/20).
- Op de website van het FAGG is een lijst van vragen en antwoorden over de vaccins tegen COVID-19 gepubliceerd.
- Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website “COVID-19 update”

Specifieke bronnen

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N. et al., for the C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, online op 10/12/20. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577. Voor de *Supplementary appendix*, klik hier
2. Rubin EJ en Longo DL. SARS-CoV-2 Vaccination – An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. Editorial. *New England Journal of Medicine*, online op 10/12/20. DOI: 10.1056/NEJMe2034717
3. Voysey M, Clemens SAC, A Madhi S et al., on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, online op 08/12/20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1) Voor de *Supplementary materials*, klik hier en hier
4. Knoll MD en Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. Comment. *The Lancet*, online op 08/12/20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4).

Goed om te weten

COVID-19: de vaccins: hoopvolle en bemoedigende berichten, maar nood aan onafhankelijke wetenschappelijke reflectie

Update 21/12/20: zie ook het "Goed om te weten"-bericht van 18/12/20 dat we sindsdien publiceerden: "COVID-19: over de werkzaamheid en veiligheid van twee COVID-19 vaccins, na publicaties in NEJM en The Lancet", via <https://www.bcfi.be/nl/gows/3514>

De recente berichten in de pers over de tussentijdse resultaten van de fase 3-studies met een aantal COVID-19 vaccins zijn zeker hoopvol en bemoedigend. Toch is het belangrijk de euforie wat te temperen en de boodschappen in een correct perspectief te plaatsen. Dit gebeurt onder andere in een editoriaal in The Lancet (21/11/20), met als titel "COVID-19 vaccines: no time for complacency".¹

Het editoriaal wijst er terecht op dat de resultaten alleen in (promotionele) persberichten zijn bekend gemaakt, en dat zij nog geen peer review hebben doorlopen. Grondige onafhankelijke analyse van al de onderzoeksgegevens moet meer en betrouwbaardere informatie geven over onder andere de veiligheid en werkzaamheid bij ouderen en bij patiënten met onderliggende aandoeningen. Er is evenmin duidelijkheid over het preventief effect van de verschillende vaccins op ernstig verlopende COVID-19. Ook andere vragen moeten uitgeklaard worden voor de verschillende vaccins, en sommige zullen niet dadelijk kunnen beantwoord worden. Hoe lang beschermt het vaccin (belangrijk in verband met nood voor eventuele boosters)? Gaat het vaccin transmissie van het virus tegen of beschermt het enkel tegen ziekte? Indien het vaccin de transmissie niet tegengaat, wordt het bereiken van groepsimmuniteit door de vaccinatie twijfelachtig.

Indien de tussentijdse resultaten bevestigd worden, en aan werkzame en veilige vaccins een vergunning wordt toegekend, zal rekening moeten worden gehouden met nieuwe uitdagingen: de realiteit dat in het begin (gezien de beperkte beschikbaarheid) enkel de meest prioritaire doelgroepen zullen kunnen worden gevaccineerd, de logistieke uitdagingen, de weerstand van personen die zich niet wensen te laten vaccineren.

Het strikt blijven toepassen van de barrière-maatregelen zal nog lange tijd belangrijk blijven.

Zodra de resultaten van de fase 3-studies worden gepubliceerd (na peer review) en wanneer vergunningen worden toegekend door het Europese geneesmiddelenagentschap EMA, zal het BCFI daarover rapporteren.

Nota: voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie op onze website "COVID-19 update"

Specifieke bronnen

1. COVID-19 vaccines: no time for complacency. Editorial. The Lancet 2020;396:1607. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32472-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32472-7)

Goed om te weten

COVID-19: hydroxychloroquine bleek opnieuw niet werkzaam als post-exposure profylaxe in een gerandomiseerde studie

In ons “Goed om te weten”-bericht in Folia juli 2020 kwam reeds een eerste gerandomiseerde studie over post-exposure profylaxe met hydroxychloroquine (HCQ) aan bod: de resultaten toonden geen bescherming met HCQ. In de NEJM verscheen recent, op 24 november 2020¹, een tweede gerandomiseerde (open-label) studie over post-exposure profylaxe met HCQ: ook in deze studie kon geen beschermend effect worden aangetoond. Enkele details over deze studie

- In deze studie in Catalonië kregen asymptomatische personen na een risicovol contact met een COVID-19 patiënt, ofwel de gebruikelijke zorg (n = 1.189) ofwel deze zorg samen met HCQ (n = 1.116). Alle deelnemers gingen in quarantaine. HCQ werd bij de meeste personen gestart binnen de 6 dagen na het contact (mediaanwaarde: 4 dagen). Ongeveer 50% van de contacten waren personen werkzaam in een woonzorgcentrum.
- De incidentie van PCR-bevestigde symptomatische COVID-19 (primair eindpunt) verschilde niet tussen beide groepen (5,7% resp. 6,2%, statistisch niet verschillend).
- Sommige contacten (ongeveer 150 in beide groepen) hadden bij de start van de studie reeds een positieve PCR-test: toediening van HCQ veranderde bij hen het risico van symptoomontwikkeling niet.
- Gastro-intestinale ongewenste effecten, slaperigheid en hoofdpijn waren veel frequenter in de HCQ-groep.
- In deze studie werden alle SARS-CoV-2 infecties bevestigd door PCR-test, wat in de eerste gerandomiseerde studie niet het geval was.

Conclusie. Deze studie voegt zich bij de andere negatieve gerandomiseerde studies met HCQ. Tot op heden werd in gerandomiseerd onderzoek geen voordeel aangetoond van HCQ, noch preventief of therapeutisch bij patiënten met beginnende symptomen van COVID-19, noch bij patiënten met ernstige COVID-19 [zie ook ons “Goed om te weten”-bericht in Folia november 2020].

Nota: voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie op onze website “COVID-19 update”

Specifieke bronnen

1. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M. et al. (for the BCN-PEP-CoV2 Research Group). A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. NEJM, online op 24/11/20. DOI: 10.1056/NEJMoa2021801. Voor de meer uitgebreide gegevens in de Supplementary Appendix bij het NEJM-artikel, klik hier.

Goed om te weten

COVID-19: over ivermectine, vitamine D en remdesivir: bewezen nut? (update 22/12: NICE-guideline over vitamine D en COVID-19)

Ivermectine: onbewezen claims van werkzaamheid

Het BCFI ontving berichten over gebruik in de ambulante praktijk van **ivermectine per os** bij patiënten met COVID-19. Ivermectine is een antiparasitair middel dat per os gebruikt wordt bij onder andere schurft [ivermectine is in België niet beschikbaar voor orale toediening, enkel als crème]. De claim dat ivermectine per os werkzaam zou zijn bij COVID-19 berust op **geen enkele klinische evidentie**. Er werd *in vitro* een antiviraal effect gezien bij concentraties die veel hoger zijn dan de plasmaconcentraties die men vindt na gebruik per os van ivermectine voor behandeling van bepaalde parasitaire aandoeningen. Daarenboven is een *in vitro* effect hoogstens hypothese-genererend, en laat het geen uitspraak toe over een klinisch effect. Gebruik van ivermectine kan gepaard gaan met **ernstige ongewenste effecten** (bv. ernstige huidreacties, levertoxiciteit).¹

Vitamine D: onvoldoende gegevens om aanbevelingen te doen (update 22/12: NICE guideline over vitamine D en COVID-19)

Er leeft veel interesse voor het toedienen van vitamine D, preventief tegen COVID-19 of curatief bij patiënten met COVID-19. Er zijn op dit ogenblik evenwel geen degelijke studies die dergelijke toepassingen onderbouwen.

De rationale voor het gebruik van vitamine D is vooral gebaseerd op mogelijke immunomodulatorische effecten van vitamine D, op suggesties (doch onvoldoende bewijzen) dat vitamine D-suppletie beschermt tegen acute luchtweginfecties, en op onderzoeken die een verband suggereren tussen vitamine D-deficiëntie en COVID-19; of dit verband “causaal” is, is echter niet aangetoond. Observationale en interventionele studies zijn lopende om dit te bestuderen.

De kleinschalige pilootstudie die suggereert dat vitamine D-suppletie bij gehospitaliseerde COVID-19-patiënten het risico van opname in een intensieve zorgafdeling vermindert, heeft een te zwakke bewijskracht, en laat geen conclusies toe.² Op dit ogenblik zijn er **onvoldoende gegevens om het gebruik van vitamine D aan of af te raden in de behandeling of preventie van patiënten met COVID-19**.

In een NICE guideline (17/12/20)³ over vitamine D en COVID-19 is het besluit dat vitamine D suppletie niet moet aangeboden worden met als enig doel de preventie of behandeling van COVID-19 (tenzij in klinische-studieverband). Wel wordt vitamine D-suppletie sterk aanbevolen bij personen met (risico van) vitamine D-tekort. De auteurs van de NICE guideline erkennen dat een lage vitamine D-concentratie geassocieerd is met ernstiger verloop van COVID 19. Ze stellen evenwel duidelijk dat het onmogelijk is om te bevestigen dat dit een causale associatie is, aangezien veel risicofactoren voor ernstige COVID-19 ook risicofactoren zijn voor een lage vitamine D-concentratie.

Vooralsnog blijven de klassieke aanbevelingen voor vitamine D-suppletie gelden. **Suppletie wordt aangeraden bij patiënten met (risico van) vitamine D-tekort**: vooral ouderen (zeker wanneer ze in een instelling verblijven), maar ook zwangere vrouwen (vooral vrouwen met een donkere huidskleur) en sommige kinderen (zie Repertorium 14.2.1.2.). Vitamine D-suppletie bij geïnstitutionaliseerde ouderen is steeds verantwoord. **In deze COVID-19 pandemie kan de drempel naar voorschrijven van vitamine D bij ouderen met vermoeden van chronisch tekort aan vitamine D laag gehouden worden, mits toediening van beperkte doses (calcifediol of colecalciferol 800 IE per dag).**

Remdesivir: waarom beveelt de WGO aan om het niet te gebruiken?

De Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) beveelt aan om het antivirale middel remdesivir* **niet te gebruiken bij patiënten met COVID-19, ongeacht de ernst van hun ziekte**.³ De WGO labelt deze aanbeveling als “*conditional*”, gebaseerd op *low certainty evidence*. De aanbeveling is gebaseerd op een systematische review en netwerk meta-analyse van 4 gerandomiseerde studies bij in totaal 7.333 gehospitaliseerde patiënten met uiteenlopende ernst van COVID-19 (met als grootste studies de WHO SOLIDARITY-studie en de ACTT-1-studie). De auteurs van het WGO-rapport besluiten dat er **teveel onzekerheden zijn en een gebrek aan evidentie dat remdesivir klinische belangrijke uitkomsten zoals mortaliteit of nood voor kunstmatige beademing, gunstig beïnvloedt**. De vraag of remdesivir in bepaalde

subgroepen COVID-19 patiënten wel een gunstig heeft of juist gevaarlijk is, blijft onbeantwoord. De gerandomiseerde studies tonen geen ernstige ongewenste effecten, maar de studies zijn te kleinschalig om zeldzame ongewenste effecten te detecteren. De auteurs van het WGO-rapport zijn daarenboven bezorgd dat remdesivir, dat een hoge kostprijs geeft, de aandacht en de financiële middelen kan afleiden van de best mogelijke ondersteunende zorg en van behandeling met corticosteroiden bij ernstige COVID-19.

* Aan remdesivir (Veklury®) werd in juni 2020 een “*conditional marketing authorization*” toegekend door het Europees geneesmiddelenagentschap EMA, met als indicatie de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten met pneumonie en nood voor zuurstof. De vergunning is gebaseerd op een gunstig effect van remdesivir op de tijd tot herstel ten opzichte van placebo bij ernstige zieke gehospitaliseerde COVID-19 patiënten in de ACTT-1-studie.⁴ In de Belgische aanbevelingen (Sciensano, versie 01/12/20)⁵ wordt aan remdesivir een beperkte plaats toegekend bij kritisch zieke COVID-19-patiënten.

Nota: voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website “COVID-19 update”

Specifieke bronnen

1. <https://swab.nl/covid-19> (zoekterm: ivermectine); <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-frequently-asked-questions> (zoekterm: ivermectin); <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>
2. <https://swab.nl/covid-19> (zoekterm: vitamine D); <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/vitamin-d/> ; <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m2629>; <https://www.nice.org.uk/advice/es28/chapter/Key-messages> (29/06/20, met “*medicines evidence commentary on vitamin D supplementation for preventing intensive care admission in people with COVID-19 associated pneumonia*” van 28/09/20); pilootstudie via [deze link](#); NICE: COVID-19 rapid guideline: vitamin D, NICE guideline [NG197], 17/12/20, via <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>
3. Therapeutics and COVID-19: living guideline. WHO REFERENCE NUMBER: WHO/2019-nCov/remdesivir/2020.1. Via <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>. Zie ook BMJ 2020; 370:m3379 (doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>)
4. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
en <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-remdesivir-ema-will-evaluate-new-data-solidarity-trial>
5. Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 15, 1 december 2020. Via https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

Goed om te weten

COVID-19: de Solidarity-studie over remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir en interferon beta-1a

Op 2 december verschenen online in de *New England Journal of Medicine*¹ de interim-resultaten van de Solidarity-studie. Het gaat om een **internationale, gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie** bij 11.300 **gehospitaliseerde COVID-19-patiënten**, gecoördineerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), met patiënten uit zowel hoge-inkomenslanden als lage-inkomenslanden. Het doel van de studie is om op een vrij eenvoudige en snelle manier te onderzoeken of, ten opzichte van standaardzorg, een aantal geselecteerde geneesmiddelen een gunstig effect hebben op **belangrijke klinische eindpunten**: de in-hospitaalmortaliteit (primair eindpunt) en de nood voor kunstmatige beademing en de tijd tot ontslag uit het ziekenhuis (secundaire eindpunten). Op 2 december verschenen de interimresultaten voor de 4 geneesmiddelen die oorspronkelijk werden geselecteerd voor de Solidarity-studie: **remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir (steeds in associatie met ritonavir) en interferon beta-1a**.

[Noot. De Solidarity-studie loopt nog verder (zie website WGO). Voor HCQ en lopinavir zijn de studie-armen definitief stopgezet.

Op dit ogenblik wordt nagekeken of in de Solidarity-studie nieuwe studie-armen zullen worden gestart (nieuwere antivirale middelen, immunomodulators, anti-SARS COV-2 monoklonale antilichamen).]

De resultaten van de Solidarity-studie

- Geen van de 4 geneesmiddelen beïnvloedde de **in-hospitaalmortaliteit**.
- Er was evenmin een effect van de 4 geneesmiddelen op **de nood aan kunstmatige beademing of op de tijd tot ontslag uit het ziekenhuis**.
- Noch voor het primair eindpunt, noch voor de secundaire eindpunten werden de resultaten beïnvloed door vooraf **gespecificeerde sub-analyses** in functie van leeftijd (< 50 jaar, 50-69 jaar en > 70 jaar), of in functie van het al dan niet krijgen van kunstmatige beademing bij de start van de studie.
- Het aantal patiënten die **corticosteroiden** kregen, verschilde niet tussen deze die het studiegeneesmiddel kregen en deze die de standaardzorg kregen. De resultaten werden niet beïnvloed door subanalyse in functie van het al dan niet krijgen van corticosteroiden.
- Er zijn enkele aspecten aan de Solidarity-studie die de bewijskracht van de studie verminderen. Er is geen blinding en geen "placebo-groep", enkel een controlegroep die de "standaardzorg" kreeg. Daarover merken de auteurs van het bijbehorend editoriaal² op dat er in de verschillende deelnemende landen en centra heterogeniteit is in de toegepaste "standaardzorg" en in de mate van de ziektelast van de patiënten bij opname in het ziekenhuis. Ook is de informatie over andere, concomitant toegepaste behandelingen (zowel in de behandelde groep als de controlegroep) beperkt. Ook is er in de publicatie geen melding of rapportering van eventueel gemelde ongewenste effecten.

De onderzoekers voerden ook een meta-analyse uit

De onderzoekers van de Solidarity-studie voerden voor remdesivir, hydroxychloroquine en lopinavir een **meta-analyse uit van de gerandomiseerde studies** die het effect op de mortaliteit (al dan niet als primair eindpunt) vergeleken met controle (standaardzorg of placebo). De meta-analyses tonen voor geen van deze 3 geneesmiddelen een effect op de mortaliteit.

Wat betekenen de Solidarity-studie en de meta-analyses?

- De weinig belovende resultaten van de Solidarity-studie en van de meta-analyses ondergraven volgens **de onderzoekers** de hoop – die gebaseerd was op eerdere, niet-gerandomiseerde of kleine studies – dat remdesivir, HCQ, lopinavir en interferon beta-1a de in-hospitaalmortaliteit, de nood aan kunstmatige beademing of de hospitalisatieduur bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten substantieel beïnvloeden. Toch wordt zeker voor remdesivir opgeroepen tot verder onderzoek om de beperkte plaats van die middelen af te lijnen, maar het zijn vooral betere behandelingen die volgens de onderzoekers nodig zijn.
- Volgens de **auteurs van het erbij behorende editoriaal**² tonen de Solidarity-studie en de andere studies

duidelijk dat deze 4 geneesmiddelen, zoals op dit ogenblik toegepast, niet meer moeten beschouwd worden als bruikbare behandelingsopties bij COVID-19. In verband met remdesivir wordt in het editoriaal verwezen naar de bevinding in de ACTT-1-studie² dat remdesivir mogelijk de tijd tot herstel verkort ten opzichte van placebo. Deze resultaten verdienen volgens de auteurs verder onderzoek, waarbij nog meerdere vragen moeten worden beantwoord (moet remdesivir voorbehouden worden voor patiënten met bepaalde risicofactoren?, wanneer wordt remdesivir best gestart?, moet het gecombineerd worden met andere geneesmiddelen?..).

- Zoals besproken in ons Goed om te weten-bericht van 03/12/20, beveelt de **WGO** aan om **remdesivir** niet te gebruiken bij patiënten met COVID-19, ongeacht de ernst van de ziekte (*conditional* aanbeveling, gebaseerd op *low certainty evidence*). Op basis van deze WGO-aanbeveling heeft het **Europese geneesmiddelenagentschap EMA** op 20 november beslist⁵ om de gegevens uit de Solidarity-studie te evalueren, en om na te gaan of wijzigingen moeten worden aangebracht aan de *conditional marketing authorisation* die op basis van de resultaten van de ACTT-1-studie in juli 2020 werd toegekend aan remdesivir (Veklury®).
- De **WGO** doet een continue **systematische review en netwerk meta-analyse van verschillende geneesmiddelen bij COVID-19**. In haar laatste update (geïnccludeerd in de WGO-aanbeveling over remdesivir, en aangeboden ter publicatie in BMJ) besluit de WGO dat het op dit ogenblik enkel voor corticosteroiden waarschijnlijk is dat zij het risico van overlijden en de nood voor kunstmatige beademing verminderen, en dit bij patiënten met ernstige COVID-19. Op basis van deze evidentie beveelt de WGO aan om **corticosteroiden** te gebruiken bij patiënten met ernstige COVID-19 (sterke aanbeveling), en beveelt ze aan om deze niet te gebruiken bij patiënten met niet-ernstige COVID-19 (zwakke aanbeveling) [zie ook Brit Med J⁶ en ons Goed om te weten-bericht in Folia november 2020]. Daarnaast hebben twee Amerikaanse organisaties eveneens recent hun aanbevelingen over behandeling van COVID-19 patiënten geüpdatet: de **Infectious Disease Society of America (IDSA)** en de **NIH**. Ook deze twee organisaties geven een sterke aanbeveling voor gebruik van corticosteroiden bij de ernstig zieke gehospitaliseerde COVID-19 patiënten. In tegenstelling tot de WGO, geven deze twee instanties wel een beperkte plaats aan remdesivir bij bepaalde gehospitaliseerde COVID-19 patiënten.

Nota: voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website “COVID-19 update”

Specifieke bronnen

1. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. Online op 02/12/20. Doi: 10.1056/NEJMoa2023184 Voor de Supplementary Appendix, klik hier
2. Harrington DP, Baden LR en Hogan JW. A Large, Simple Trial Leading to Complex Questions. Editorial. Online op 02/12/20. Doi: 10.1056/NEJMe2034294
3. Beigel JH, Tomashek KM et al. (for the ACTT-1 Study Group Members) Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. N Engl J Med 2020;383:1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764, met editoriaal (DOI: 10.1056/NEJMe2018715)
4. The RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2020;396:1345-52 (Doi: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32013-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32013-4/fulltext))
5. Update on remdesivir - EMA will evaluate new data from Solidarity trial. Website EMA, bericht van 20/11/20
6. Rchweg B, Agoritsas et al. Rapid Recommendations. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379 (Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>)

Goed om te weten

Het KCE publiceert een richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) ontwikkelde, in samenwerking met clinici uit het werkveld en academici, een evidence-based praktijkrichtlijn om het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk te bevorderen¹. Deze richtlijn bevat aanbevelingen voor het (niet) gebruiken van antibiotica bij veel voorkomende situaties in de tandartspraktijk.

Dit bericht is een aankondiging, we komen in een van de volgende nummers van de Folia meer gedetailleerd terug op de richtlijn.

Specifieke bronnen

1. KCE Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk. KCE Reports R332A (2020).

Nieuwe e-learning: Wegwijs in het Repertorium

Haal meer uit het online Repertorium met deze nieuwe e-learning.

Zoek je duiding bij de plaats van een geneesmiddel voor een specifieke aandoening? Wil je basisinformatie over goed gebruik van geneesmiddelen bij jouw patiënt?

Na deze e-learning kan je onder andere:

- vlot de ongewenste effecten van een geneesmiddel, de bijzondere maatregelen voor een veilig gebruik en dosisaanpassingen bij nierinsufficiëntie terugvinden;
- de prijs, het remgeld en de terugbetalingsvoorwaarden opzoeken;
- symbolen en afkortingen zoals deze voor doping, verdovende middelen, “no VOS” en “no switch” herkennen.

Deze e-learning is gemaakt op maat van nieuwe gebruikers van het online Repertorium, maar ook gevorderde gebruikers vinden hier zeker nuttige tips. Stap voor stap, en aan de hand van korte video's en oefeningen, wordt aangeleerd hoe je de belangrijkste informatie over geneesmiddelen kan opzoeken.

Voor alle zorgverstrekkers die gebruik maken van het Repertorium (arts, apotheker, tandarts, verpleegkundige, vroedkundige...) en voor studenten!

De e-learning is gratis beschikbaar. Accreditering is voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

Totale duur: 60 minuten.

Na een eenmalige registratie heb je gratis toegang tot alle e-learning.

Recente informatie december 2020: zirkoniumcyclosilicaat, Mentha x piperita olie + Carum carvi olie, allergeen van bijengif, allergeen van wespengif, triëntine, acipimox, interferon alfa-2b, selenium, zink, communicaties van het FAGG

Nieuwigheden in de eerste lijn

- zirkoniumcyclosilicaat
- Mentha x piperita olie + Carum carvi olie

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- allergeen van bijengif
- allergeen van wespengif
- triëntine

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (> 1 jaar)

- acipimox
- interferon alfa-2b
- selenium
- zink

Andere wijzigingen

- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

De recente informatie van de maand december houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 23 november 2020. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van januari 2021 opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

zirkoniumcyclosilicaat (Lokelma®▼)

Zirkoniumcyclosilicaat (Lokelma®▼, hoofdstuk 20.1.3.1) is een hoog selectieve, niet-geabsorbeerde chelator voor de kaliumionen die hun fecale excretie verhoogt. Het is geïndiceerd in geval van hyperkaliëmie bij volwassenen (synthese van de SKP¹).

Commentaar van het BCFI: Zirkoniumcyclosilicaat verlaagt het kaliumgehalte bij patiënten met hyperkaliëmie. Het is eveneens werkzaam om normokaliëmie te behouden, ongeacht de onderliggende oorzaak en comorbiditeiten. Het product werd niet vergeleken met andere kaliumchelatoren. De kostprijs ervan is duidelijk hoger dan die van calcium- en natriumpolystyreensulfonaat.

Werkzaamheid

- Zirkoniumcyclosilicaat is werkzaam voor de correctie van hyperkaliëmie binnen 48 uur, ongeacht de onderliggende oorzaak van de hyperkaliëmie.
- Bij patiënten met een normaal kaliumgehalte na een initiële behandeling met zirkoniumcyclosilicaat, is dit middel eveneens werkzaam om normokaliëmie te behouden. Studies over de onderhoudsfase duurden tot één jaar en includeerden patiënten met chronische nierinsufficiëntie, hartfalen, diabetes en/of patiënten die behandeld werden met renine-angiotensine-aldosteronsysteem-remmers (RAAS-remmers).
- Er is beperkte ervaring bij patiënten met ernstige hyperkaliëmie (kaliumgehalte hoger dan 6,5 mmol/l).
- Er zijn geen direct vergelijkende studies met andere kaliumchelatoren.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten (1 - 10%) zijn: hypokaliëmie en oedeem.
- Met andere kaliumchelatoren werden ernstige gastro-intestinale stoornissen gemeld, zoals ulceraties, darmnecrose en –perforatie. Met zirkoniumcyclosilicaat werd geen enkel geval van darmperforatie gemeld. Men moet niettemin specifiek aandachtig zijn voor symptomen gerelateerd aan deze ernstige events.
- Interacties: Zirkoniumcyclosilicaat moet gescheiden worden toegediend van orale geneesmiddelen waarvan de biologische beschikbaarheid op klinisch significante wijze afhankelijk is van de gastrische pH (azoolderivaten (anitmycotica), geneesmiddelen tegen HIV en proteïne-kinase-inhibitoren).

Dosering

correctiefase: 10 g 3x per dag (max. 72 uur)

onderhoudsfase: zodra normokaliëmie is bereikt, min. 5 g één dag op twee tot max. 10 g 1x per dag, naar behoefte.

Kostprijs: 356,82 € voor 1 maand, niet terugbetaald op 1 december 2020.

Mentha x piperita olie + Carum carvi olie (Carmenthin®)

De combinatie van **pepermuntolie (Mentha x piperita)** en **karwijolie (Carum carvi) (Carmenthin®)**, hoofdstuk 3.2.) is een geneesmiddel op basis van planten, geïndiceerd voor de behandeling van gastro-intestinale klachten, in het bijzonder milde spasmen, flatulentie, een opgeblazen gevoel en buikpijn (synthese van de SKP²).

Commentaar van het BCFI: Er werd een matige pijnstillende werkzaamheid aangetoond voor peppermunt bij volwassenen met recidiverende goedaardige darmklachten.

De combinatie van peppermunt met karwij lijkt eveneens werkzaam bij functionele dyspepsie. Deze combinatie vertoont minder ongewenste effecten dan de anticholinergische spasmolytica^{3,4}. Het is een alternatief voor spasmolytische behandelingen. Direct vergelijkende studies met andere spasmolytica en met peppermunt in monopreparaat zouden een eventuele meerwaarde kunnen vaststellen.

Werkzaamheid

- Pepermuntolie is werkzaam versus placebo, en wordt gebruikt als spasmolyticum bij het prikkelbaredarmsyndroom (zie Folia januari 2019). Het Europese *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) concludeert dat het gebruik van pepermuntolie voor de verlichting van darmklachten op "voldoende bewezen gebruik" (*well established use*) gebaseerd is³
- Volgens het HMPC is het gebruik van geneesmiddelen op basis van karwijolie ter verlichting van gastro-intestinale klachten zoals opgeblazen gevoel en flatulentie op "traditioneel gebruik" (*traditional use*) gebaseerd⁴.

(Zie Folia April 2011 : Geneesmiddelen op basis van planten: een toelichting voor de terminologie over het gebruik van geneesmiddelen op basis van planten)

- Een systematische review⁵ concludeert dat de combinatie van peppermunt met karwij werkzaam zou kunnen zijn versus placebo voor de verbetering van de symptomen van functionele dyspepsie en epigastrische pijn. Deze resultaten zijn echter gebaseerd op evidentie van lage kwaliteit (*low quality of evidence*).

Veiligheid

- De combinatie van munt en karwij is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening, een galaandoening, achloorhydrie. Bij gebrek aan gegevens is deze combinatie ook gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 8 jaar.

- Ongewenste effecten zijn zuurbranden, nausea, oprispingen, periaanaal branderig gevoel.
- Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die maagzuur verminderen wordt afgeraden.

Dosering: Eén capsule 2x per dag

Kostprijs: 25,90 € voor 42 capsules, niet terugbetaald op 1 december 2020

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

allergeen van bijengif (Alutard SQ[®] Bee), allergeen van wespengif (Alutard SQ[®] Wasp)

Er zijn nieuwe formuleringen van **allergeen van bijengif (Alutard SQ[®] Bee**, hoofdstuk 12.4.2) en **allergeen van wespengif (Alutard SQ[®] Wasp**, hoofdstuk 12.4.2.) beschikbaar, geïndiceerd voor de allergie-immunotherapie bij patiënten met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van bevestigde gegeneraliseerde en/of systemische allergische reacties vanwege sensibilisatie voor respectievelijk bijen- of wespengif (synthese van de SKP^{6,7})

Commentaar van het BCFI: Deze extracten zijn depotpreparaten. Volgens een communicatie van de firma zullen ze op termijn de bestaande waterige preparaten vervangen (Pharmalgen[®] Bee en Pharmalgen[®] Wasp). Het voordeel lijkt vergelijkbaar⁸. De kostprijs voor de patiënt blijft dezelfde.

Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten, bijzondere voorzorgen en interacties zijn vergelijkbaar met die van de andere bestaande middelen voor desensibilisatie.
- Systemische allergische reacties, waaronder anafylactische reacties, zijn bekende risico's van een allergie-immunotherapie. De toediening gebeurt subcutaan, onder toezicht van een arts met ervaring in immunotherapie. Na elke injectie moet de patiënt ten minste 30 minuten onder observatie blijven.
- Patiënten met hartziekten of behandeld met ACE-remmers kunnen een verhoogd risico hebben in geval van anafylactische reactie. Zij moeten zorgvuldig gemonitord worden, net als patiënten behandeld met bètablokkers, gezien het antagonisme met adrenaline (noodbehandeling van anafylactische reacties).

Dosering:

De behandeling bestaat uit twee fasen (instelfase en onderhoudsfase) en duurt 3 tot 5 jaar. Tijdens de onderhoudsfase worden de doses elke 6 tot 8 weken toegediend (in tegenstelling tot 4 tot 6 weken voor de waterige formule).

Raadpleeg de SKP voor het uitvoerig doseringsschema.

Kostprijs: 458,46 € voor 4 flacons, terugbetaald in b.

triëntine (Cuprior[®])

Triëntine (Cuprior[®], hoofdstuk 20.3) is een chelator die de uitscheiding van koper via de urine mogelijk maakt. Het middel is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen van ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine⁹ (volgens SKP).

Veiligheid

- Het meest frequent gemelde ongewenste effect van triëntine is misselijkheid (1 – 10%). Triëntine vermindert de serumconcentratie van ijzer. Tijdens de behandeling kunnen ernstige ijzerdeficiëntie-anemie en ernstige colitis optreden. IJzersupplementen kunnen nodig zijn en moeten ten minste twee uur na triëntine worden ingenomen.

- De combinatie van triëntine met zink, eveneens gebruikt bij de ziekte van Wilson, wordt niet aanbevolen.

Kostprijs: 3614,41 € voor 72 tabletten, niet terugbetaald op 1 december 2020

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

acipimox (Olbetam®)

Acipimox (Olbetam®, hoofdstuk 1.12.4.), gebruikt bij sommige patiënten voor de behandeling van hypercholesterolemie, is uit de markt genomen. Het had een omstreden plaats in deze behandeling. Er zijn talrijke andere hypolipemiërende middelen met een beter bewezen werkzaamheid dan acipimox.

interferon alfa-2b (IntronA®)

Interferon alfa-2b (IntronA®, hoofdstuk 12.3.2.3) wordt vanaf december 2020 niet meer gecommmercialiseerd. Er is geen specialiteit meer beschikbaar op basis van interferon alfa-2b. Behalve de interferonen bèta, blijft alleen nog peginterferon alfa-2a beschikbaar, waarvan de indicaties beperkt zijn tot bepaalde vormen van hepatitis.

Selenium (Selenium Aguettant®), zink (Zinc Aguettant®)

Selenium voor IV infusie (Selenium Aguettant®, hoofdstuk 14.1.) en **zink voor IV infusie (Zinc Aguettant®**, hoofdstuk 14.1.) werden uit de markt genomen.

Andere wijzigingen

Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls "Dear Doctor Letters" genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG, en worden maandelijks aangekondigd in de "Recente informatie".

Hierna volgen de onlangs door het FAGG of het EMA goedgekeurde DHPC's:

- **Trisenox® (arseentrioxide)**: Risico op medicatiefouten door de commercialisatie van een nieuwe concentratie van 2 mg/mL. (25 november 2020)
- **Ondexxya® (andexanet alfa)**: Vermijd gebruik vanandexanet voorafgaand aan heparinisatie. (23 november 2020)
- **Gilenya® (fingolimod)** : Aangepaste aanbevelingen om het risico op geneesmiddel-geïnduceerde leverschade (DILI "drug-induced liver injury") te minimaliseren. (5 november 2020)
- **Tecfidera® (dimethylfumaraat)** : Bijgewerkte aanbevelingen met het oog op gevallen van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) bij patiënten met milde lymfopenie. (12 november 2020)
- **Esbriet® (pirfenidon)**: Belangrijke veiligheidsupdate en nieuwe aanbevelingen ter preventie van geneesmiddel-geïnduceerde leverschade (DILI: Drug-Induced Liver Injury) door Esbriet (pirfenidon). (29 oktober 2020)
- **Fluorochinolon-antibiotica voor systemisch gebruik en inhalatie**: Risico van hartklepregurgitatie of -insufficiëntie. (2 oktober 2020) Voor meer informatie zie ook Folia November 2020: Chinolonen en hartkleplijden en aorta-afwijkingen.

Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

- Zie Folia december 2019 voor meer informatie over deze programma's.
- Romiplostim (Nplate® ▼), olaparib (Lynparza® ♀) en avelumab (Bavencio® ▼) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Lumasiran, nog niet gecommmercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Zie de website van het FAGG (Nplate®, Lynparza®, Bavencio®, lumasiran) om de informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming te verkrijgen.

Specifieke bronnen

1 Lokelma®, Samenvatting van de Productkenmerken

2 Carmenthin®, Samenvatting van de Productkenmerken

3 EMA/Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), European Union herbal monograph on Mentha x piperita L., aetheroleum, – Revision 1 (EMA/HMPC/522410/2013), Januari 2020

4 EMA/Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), European Union herbal monograph on Carum carvi L., aetheroleum (EMA/HMPC/715094/2013), Juli 2015

5 Juanjuan L, Lin L, Jiaqi Z, et al. A Combination of Peppermint Oil and Caraway Oil for the Treatment of Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, November 2019, DOI: 10.1155/2019/7654947

6 Alutard SQ® Bee, Samenvatting van de Productkenmerken

7 Alutard SQ® Wasp, Samenvatting van de Productkenmerken

8 Shuaib N, Andrew F, Stephen R D and Mamidipudi T K. Switch-over from Pharmalgen to Alutard Bee and Wasp venom in the UK. Clin Exp Allergy, December 2019; 49(12):1645-1646, doi: 10.1111/cea.13529

9 Cuprior®, Samenvatting van de Productkenmerken

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.